

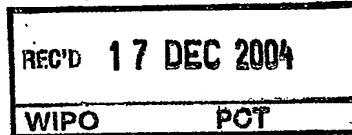
05 NOV. 2004



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

**COPIE OFFICIELLE**



Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 AOUT 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine Planche', is enclosed in a stylized oval border.

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

**BR1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 Q W / 210502

<small>REMISE DES PIÈCES</small> <b>DATE</b> <b>25 JUIL. 2003</b> <b>LIEU</b> <b>75 INPI PARIS</b> <small>N° D'ENREGISTREMENT</small> <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <small>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE</small> <b>PAR L'INPI</b> <b>25 JUIL. 2003</b>		<small>Réervé à l'INPI</small>
<b>2. NATURE DE LA DEMANDE</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> <input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		
<b>3. TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) <b>NOUVEAUX DERIVES STEROÏDES ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE</b>		
<b>4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>
<b>5. DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		INOVAT
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	c/o Cabinet ELLOUZE Cité Maharajane, Immeuble Chiaar 1- Appt 1 - Menzah 1
	Code postal et ville	<input type="text"/> 110021   TUNIS
Pays		
Nationalité		TUNISIENNE
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)		
<input type="checkbox"/> <b>S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>		

Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
 page 2/2

BR2

25 JUIL. 2003

REMISSÉES PARIS Réservé à l'INPI

DATE 25 JUIL. 2003

LIEU 0309099

 N° D'ENREGISTREMENT  
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

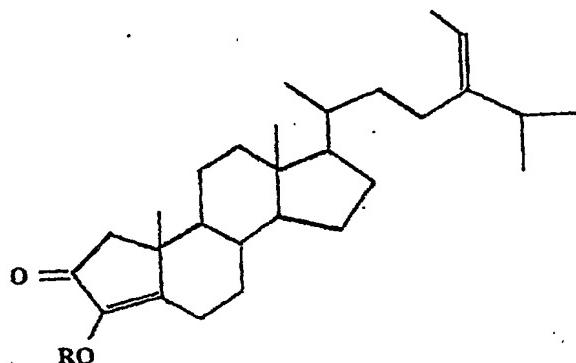
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		BURTIN	
Prénom		Jean-François	
Cabinet ou Société		GEFIB	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	55 rue Aristide Briand	
	Code postal et ville	92130 LEVALLOIS-PERRET CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 41 05 92 60	
N° de télécopie (facultatif)		01 41 05 92 61	
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR(S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Jean-François BURTIN CPI : 93-4014		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	

« Nouveaux dérivés stéroïdes et leurs utilisations en thérapeutique »

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à celui de la chimie organique.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux stéroïdes d'origine semi-synthétique appartenant à la famille des A-nor Stéroïdes.

Elle a spécifiquement pour objet de nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I



10

dans laquelle R est :

- de l'hydrogène
- un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone,
- un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone,
- un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone,
- un radical arylalcoyle où le groupe alkoyle a de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalcoylicarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

Sa dénomination chimique est 2-oxo 3-OR A-nor 25-éthylidène Cholest 3-ène.

En outre, la structure ceto-énol de cette molécule permet la formation de complexes comme par exemple la formation d'un complexe avec le Fer, le Cuivre ou le Zinc.

Le composé de formule I pour lequel R est de l'hydrogène, 5 peut exister sous une des formes tautomères de la forme ceto-énol, selon le milieu et selon le pH. La forme cétonique peut s'énoliser plus ou moins complètement pour aboutir soit à un mélange cétone/énol soit à un composé complètement énolisé énol + cétone.

Un milieu alcalin ou l'utilisation de solvants polaires sont 10 les facteurs favorables à l'énolisation et l'énolisation complète de la molécule permet d'obtenir un composé 2-ceto 3-énol pur et stable.

Parmi les composés de formule générale I, on citera tout particulièrement :

- le 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène(R=H),
  - le 2-oxo 3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène(R=CH<sub>3</sub>CO),
  - le 2-oxo 3-methoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène (R=CH<sub>3</sub>)
- qui sont les composés préférés.

On peut également préparer un éther tétrahydropyranique par action du dihydrofuran en milieu acide, un éther benzylique 20 par action du chlorure de benzyle ou du chlorure de nitrobenzyle en présence de diméthylformamide.

On peut également préparer des esters carboxyliques variés comme un propionate, un valérate, un benzoate, un naphtoate, un téréphthalate, un succinate, un malonate, un nicotinate, un glucuronate, 25 ou un lactobionate.

Les composés de formule générale I peuvent être produits par hemisynthèse à partir du fucostérol selon un procédé dans lequel on procède à une oxydation du fucostérol en cholestène-5 3-one puis oxydation par le DDQ en cholestestène-5-2,3 dione et réarrangement en 2-ceto 3-hydroxy A-nor cholestène-3 en milieu alcalin.

La formation d'éthers à partir du composé 3-hydroxylé s'effectue au moyen d'un diazoalcane dans un solvant inerte comme l'éther isopropylique ou le tétrahydrofuran, ou par action d'un agent alcoylant en milieu basique.

L'agent alcoylant est de préférence un halogénure, un sulfate, un tosylate d'alkyle, un halogénure de cycloalkyle, un halogénure d'arylalkyle ou d'aryle.

On opère, en présence de pyridine, de lutidine, de collidine, de diméthylformamide, de diméthylacétamide, ou encore en présence de 4-diméthylaminopyridine.

Les esters du composé de formule I peuvent être préparés par action d'un agent d'acylation, tel qu'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique, un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, ou un anhydride mixte d'acide, dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation comme la 4-diméthylaminopyridine ou le 4-hydroxybenzotriazole sur le composé 3-hydroxylé.

La structure des composés de formule I a été mise en évidence par détermination du spectre RMN et, en particulier, du spectre RMN avec un appareil à haute résolution (500MHz)(RMN du proton [<sup>1</sup>H], du carbone <sup>13</sup>C, en HMBC, en NOE, en TOCSY et en RMN-LC).

Une analyse supplémentaire par RMN du proton [<sup>1</sup>H] montre que le produit, ayant passé dix jours dans CD<sub>3</sub>OD à froid, ne s'est pas dégradé.

Le composé de formule I, pour lequel R est de l'hydrogène, peut donner naissance à des complexes métalliques avec des métaux de valence II, III ou IV tels que les complexes de Fer, de Nickel, de Cuivre, de Zinc, de Manganèse ou de Chrome. Ils peuvent servir de mode d'identification, de purification ou de séparation des composés de formule I lors d'analyses physiques.

Les composés de formule générale I donnent également naissance à des dérivés de la fonction cétone libre comme par exemple un cétal, un thiocétal, un hémithiocétal, une oxime, une O-carboxyméthyloxime, ou un (dicarboxyalcoylène)cétal optiquement actif ou racémique.

Les composés de formule générale I présentent sept centres d'asymétrie et peuvent, de ce fait, exister sous différentes structures spatiales. C'est ainsi que la jonction des cycles B et C pourra présenter la configuration naturelle 9β-8α ou la configuration antipodale 9α-8β en fonction des conditions de synthèse.

La configuration du méthyle en position 20 sur la chaîne latérale est en principe  $\beta$ . Cette orientation peut, si désiré, être inversée.

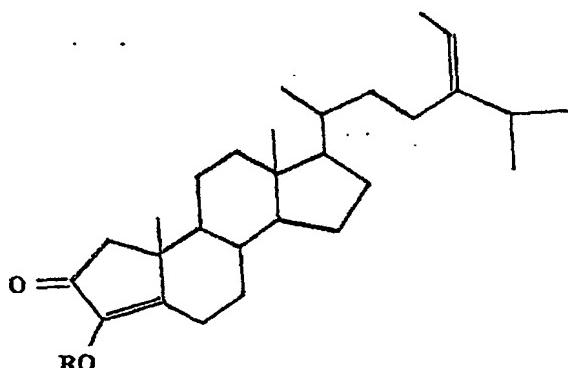
Les composés de formule I se définissent également par la nature du spectre UV qui présente une forte absorption à 220 et à 5 240 nm. L'addition d'acide ne modifie pas les pics d'absorption en UV. Les produits alcalins comme le carbonate de sodium, la potasse ou la lithine provoquent un shift de 240 nm à 255 nm.

Les composés selon l'invention peuvent en outre être caractérisés par d'autres méthodes d'analyse comme le dichroïsme circulaire, le spectre infra rouge à l'état sec, ou dispersé dans le Nujol, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie haute performance en phase liquide, ou le pouvoir rotatoire dans l'éthanol. 10

Les composés de formule générale I sont appelés par commodité Maltadiolone et leurs esters.

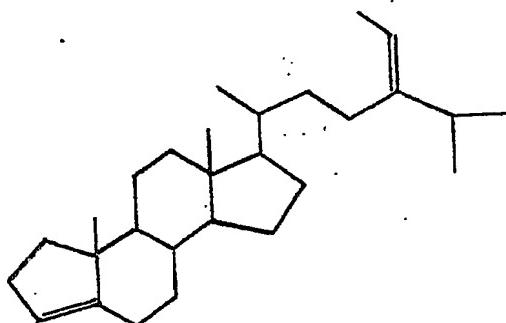
15

On appellera la molécule Maltadiolone



(I)

le squelette maltane étant



5

Les composés de formule générale I manifestent des propriétés biologiques intéressantes qui les rendent utiles comme principes actifs de médicament.

Les substances selon l'invention exercent une influence sur la synthèse des molécules connectives comme les protéines desmosomiales et les cytokératines de la peau même en présence d'agents corrosifs comme l'acide sulfurique.

Les composés de formule générale I se distinguent par de remarquables propriétés de réparation de la matrice extracellulaire, ils augmentent la synthèse du collagène, ils favorisent la synthèse des glycosaminoglycans, même en présence de substances délétères comme les Interleukines et principalement l'Interleukine IL-1.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuse (lignée UMR 106 ou G 292) traitée par 10 ng de Maltadiolone montre un accroissement du calcium fixé par rapport aux cellules témoin non traitées.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuses (lignée UMR 106 ou G 292) sera traitée par 5µl d'Interleukine-1, (IL-1), soit

1 ng par ml. L'analyse par spectrophométric atomique du calcium fixé dans la matrice extracellulaire montre un taux de 700 ng/ml chez les cellules témoin. Cette valeur est abaissée à 25 ng/ml en présence d'IL-1.

5 Dans les mêmes conditions, les cellules sont traitées par 10 $\mu$ g de Vérapamil ou tout autre inhibiteur calcique tels la Cinchonine ou le Diltiazem. On constate que la quantité de calcium fixé dans la matrice extracellulaire des ostéoblastes, est équivalente à celle des cellules traitées par l'Interleukine.

10 Dans les mêmes conditions, les cellules traitées à la fois par 1 ng d'IL-1 et par la Maltadiolone 10  $\mu$ g, selon l'invention, rétablissent une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par l'IL-1.

15 Dans les mêmes conditions, les cellules traitées à la fois par 10  $\mu$ g de Verapamil ou de Diltiazem et par 10  $\mu$ g de Maltadiolone ont une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par un inhibiteur calcique.

20 Dans les mêmes conditions que précédemment, on constate que l'activité de rétablissement de la fixation du calcium sur la matrice extracellulaire est perceptible à partir de 10 ng /ml.

25 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale I, dans laquelle R a les significations fournies précédemment, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique, inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

30 Pour l'administration digestive, les composés de formule générale I se présentent sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de pilules, de poudres aromatisées ou non, de gélules, de capsules.

35 Pour l'administration parentérale, les composés de formule générale I sont conditionnés sous forme de solutions injectables, de suspensions injectables, de dispersions injectables, dans une émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau. Un véhicule particulièrement

approprié est une émulsion d'acides gras à chaîne moyenne, commercialisée sous le nom d'Intralipid.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un autre principe actif d'action calcitrope similaire ou synergique tel qu'un produit estrogène comme par exemple l'estradiol, un ester d'estradiol, ou un éther d'estradiol comme le Mestranol ou le Quingestanol, un SERM.

Les composés de formule générale I se distinguent par un niveau d'activité élevé à faibles doses pour une toxicité très faible. La posologie normale en composés de formule générale I s'échelonne de 10 ng à 50 mcg /ml et de préférence de 50 ng à 500 ng /ml. Les phénomènes de toxicité se manifestent à des doses supérieures à 50 mcg /ml et indiquent plutôt une suractivité des produits.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois

la limiter.

#### Exemple I

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-  
20 ethyldène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	100 µg
Lactose	100 g
Cellulose microcristalline	25 g
Polyvinylpyrrolidone K 30	5 g
Sorbitol	10 g
Sulfate de calcium	25 g

pour 1 000 comprimés

#### Exemple II

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-  
ethyldène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	2,25 mg
----------------	---------

Mannitol	5 g
Sirop de sucre	10 g
Carbonate de Magnésium	500 g
Talc	15 g

Compression sur machines rotatives STOKES pour faire des comprimés de 70 mg.

Exemple III

5 Formulation de comprimés de 2-oxo 3-Methoxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	250 µg
Carbonate de Calcium	300 g
Cellulose microcristalline	20 g
Polymère d'oxyde d'éthylène (PLURONIC F 88)	20 g
Silice colloïdale	15 g

Pour 1 000 comprimés

10

Exemple IV

Solution injectable de 2-oxo-3-acétoxy-25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène

2-oxo 3-acetoxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène	5 mg
Intralipid	250 ml
Eau distillée	500 ml

15

La solution est remplie dans des ampoules de 2 ml On filtre sur membrane et on stérilise à 120° C pendant dix minutes.

Les ampoules sont réparties dans des casiers rigides pointes en bas. Par application du vide, les ampoules se remplissent, on les essuie, on les sèche et on soude les pointes en atmosphère stérile.

Exemple V

Comprimés de complexe ferreux de 2-oxo- 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène.

On met en solution 0,82 g de 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylène A-nor Cholest 3-ène dans 25 ml de diméthylformamide. On dilue cette solution avec un volume égal d'eau puis on ajoute sans délai 10 ml d'une solution de sulfate ferreux à 5 % dans l'acide sulfurique dilué. On mélange vigoureusement puis on laisse reposer une nuit.

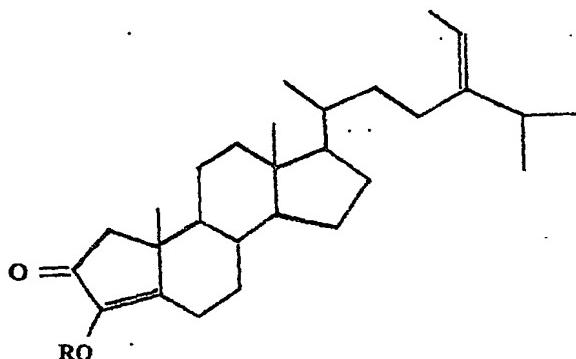
Le précipité formé est séparé sur un creuset en verre fritté, on rince à plusieurs reprises par de l'eau puis deux fois consécutivement à l'acétone. On recueille ainsi 1,02 g de complexe ferreux que l'on sèche à 80 ° C en étuve ventilée.

Après une nuit de séjour, le complexe, qui se présente sous forme de cristaux brun foncé, est recueilli.

On pèse 0,100 g de complexe ferreux et 500 g de lactose. On homogénéise soigneusement puis on additionne de 40 g de cellulose microcristalline puis de 25 g de silice colloïdale (Aérosil 200) et, enfin, de 4 g de stéarate de Magnésium. La poudre, après homogénéisation est tamisée sur tamis 200. On prépare avec cette poudre des gélules de 27 mg contenant 4 mcg de principe actif par prise unitaire.

REVENDEICATIONS

1°) Nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I



5

dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 10 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un radical arylalcoyle où le groupe alcoyle a de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalkoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

15 2°) Formes tautomères des nouveaux stéroïdes selon la revendication 1.

3°) Complexes métalliques du composé selon la revendication 1 pour lequel R est de l'hydrogène.

20 4°) Composés de blocage des stéroïdes de formule générale I selon la revendication 1, dans lesquels la fonction cétone est bloquée sous forme de cétal, de thiocétal, d'hemithiocétal, d'oxime ou de (dicarboxyalcoylène) cétal optiquement actif ou racémique

5°) Un composé selon l'une des revendications précédentes à savoir le 2-oxo- 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ène

5 6°) Un composé selon la revendication 1 à savoir le 2-oxo- 3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène

7°) Un composé selon la revendication 1, à savoir le 2-oxo 3-méthoxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ème.

10 8°) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes, dans lequel R est un radical alcoyle, aralcoyle, cycloalcoyle ou aryle caractérisé en ce qu' on soumet le dérivé 3-hydroxylé à l'action d'un diazoalcane dans un solvant inerte d'un halogénure, d'un sulfate ou d'un tosylate d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'arylalkyle.

15 9°) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes, dans lequel R est un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, cycloalkylcarboxylique, arylcarboxylique ou arylalkylcarboxylique dans lequel on soumet le composé pour lequel R est un hydrogène à l'action d'un agent d'acylation dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation.

20 10°) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique thérapeutiquement compatible.

25 11°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, dans lesquelles

l'excipient ou le véhicule est un de ceux qui conviennent pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique.

- 5        12°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 ou la re-vendication 11,  
dans lesquelles  
la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 20 mcg par prise unitaire.
- 10      13°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12,  
dans lesquelles  
la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 500 ng par prise unitaire.
- 15      14°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 10 à 13,  
dans lesquelles  
on introduit en outre un autre principe actif d'action similaire ou synergique.



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)	IG III
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 09099
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
NOUVEAUX DERIVES STEROIDES ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUES	

## LE(S) DEMANDEUR(S) :

Jean-François BURTIN  
Cabinet GEFIB  
55, rue Aristide Briand  
92309 LEVALLOIS-PERRET Cédex  
FRANCE

## DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom	GUTIERREZ	
Prénoms	Gilles	
Adresse	Rue	39 rue Lieutenant Colonel Prévost
	Code postal et ville	[6 9 1 0 0 6] LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom	SERRAR	
Prénoms	Mostafa	
Adresse	Rue	81 rue du 1er Mars 1943
	Code postal et ville	[6 9 1 1 0 0] VILLEURBANNE
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom	HADID	
Prénoms	Zohra	
Adresse	Rue	18 rue Raimu
	Code postal et ville	[6 9 2 0 0] VENISSIEUX
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)  
DU (DES) DEMANDEUR(S)  
OU DU MANDATAIRE  
(Nom et qualité du signataire)

Jean-François BURTIN

CPI : 93-4014

Levallois-Perret, 22 Novembre 2003

PCT/FR2004/001990

